

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIQUÍMICA

UNIDAD DE POSTGRADO

**Evaluación del efecto gastroprotector del extracto
liofilizado de *Capsicum annum* L en ratas**

TESIS

para obtener el grado académico de Magíster en Farmacología con
Mención en Farmacología Experimental.

AUTORA

Rocío Delgado Montero

Lima - Perú

2009



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
UNIDAD DE POST-GRADO



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR
AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN
EN FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL**

Siendo las 8.30 a.m. del 28 de octubre del 2009 se reunieron en el Auditorio de la Unidad de Post-Grado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Examinador de Sustentación de la Tesis, presidido por el Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera e integrado por los siguientes miembros: Dr. Manuel Palomino Yamamoto, Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, Mg. Luis Alberto Rojas Ríos y Dra. Daisy Yesenia Flores Cortez; para la sustentación oral y pública de la Tesis intitulada: "EVALUACIÓN DEL EFECTO GASTROPROTECTOR DEL EXTRACTO LIOFILIZADO DE *Capsicum annum* L. EN RATAS", de la Bachiller en Farmacia y Bioquímica **ROCÍO DELGADO MONTERO**, de la Maestría en Farmacología con mención en Farmacología Experimental.

Acto seguido se procedió a la exposición de la Tesis, con el fin de optar al Grado Académico de Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado Examinador de Sustentación de la Tesis procedió a la votación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

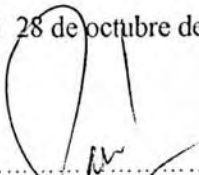
..... **A EXCELENTE 19**

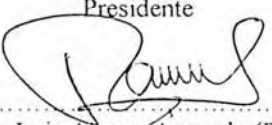
Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue a la Bachiller en Farmacia y Bioquímica **ROCÍO DELGADO MONTERO**, el Grado Académico de Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental.

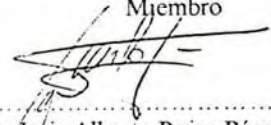
Siendo las **9.30** hrs. se levanta la sesión.

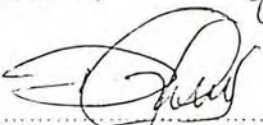
Se extiende el acta en Lima, a las **9.40** hrs. del **28** de octubre del 2009


.....
Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera (P.P., T.C.)
Presidente


.....
Dr. Manuel Palomino Yamamoto (P.P., D.E.)
Miembro


.....
Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P., T.C.)
Miembro


.....
Mg. Luis Alberto Rojas Ríos (P.P., T.C.)
Miembro


.....
Dra. Daisy Yesenia Flores Cortez (P.Aux., T.P.)
Miembro

Observaciones:

.....
.....

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a los miembros del Jurado Examinador:

Presidente: Dr. Pablo E. Bonilla Rivera.

Miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo

Dr: Manuel Palomino Yamamoto

Mg. Luis A. Rojas Ríos

Dra. Daisy Y. Flores Cortez

Un agradecimiento especial a la Dra. Daisy Yesenia Flores Cortez, asesora del presente trabajo de investigación, por su valioso apoyo y orientación constante así como al Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo y Mg. Luis Alberto Rojas Ríos por sus acertados comentarios y aportes durante la revisión del presente trabajo.

INDICE

RESUMEN

SUMMARY

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1 - 4
II. GENERALIDADES	5 - 13
III. PARTE EXPERIMENTAL	14 - 22
IV. RESULTADOS	23 - 41
V. DISCUSIÓN	42 - 47
VI. CONCLUSIONES	48
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49 - 52
VIII. ANEXOS	53 - 57

RESUMEN

Se evaluó el efecto gastroprotector del extracto liofilizado del fruto de ***Capsicum annuum L*** administrado a 10, 100 y 1000 mg/kg en dos grupos de ratas subdivididos en 5 subgrupos de 10 animales c/u como sigue: G1: Vehículo, G2: Ranitidina 50 mg/kg, G3: *Capsicum annuum L* 10 mg/kg, G4 : *Capsicum annuum L* 100 mg/kg y G5: *Capsicum annuum L* 1000 mg/kg; utilizando dos modelos. En el modelo de úlcera gástrica inducida por indometacina (primer grupo), los animales fueron tratados con indometacina 75 mg/kg y luego de ocho (8) horas los estómagos fueron removidos y se examinaron determinándose la valoración de la úlcera gástrica y el porcentaje de inhibición de la lesión ulcerosa. En el modelo de úlcera gástrica inducida por ligamento pilórico (segundo grupo), los animales fueron sometidos a ligamiento pilórico y tratados vía intraduodenal; seis (6) horas después se extrajeron los estómagos y se determinó el volumen y pH del contenido estomacal, la valoración de la úlcera gástrica y el porcentaje de inhibición de la lesión ulcerosa.

Los resultados del primer modelo muestran que con *Capsicum annuum L* a las concentraciones de 10 mg/Kg y 100 mg/Kg se obtuvo un porcentaje de inhibición de la lesión ulcerosa de 60.4 % y 66.7 % respectivamente, presentándose la mayor eficacia antiulcerosa con ranitidina (95.8%). En el segundo modelo, *Capsicum annuum L* no presentó diferencias significativas en el volumen ni en el pH gástrico ($p < 0.05$); sin embargo las concentraciones de 100 y 1000 mg/Kg protegieron la mucosa gástrica obteniéndose un porcentaje de inhibición de la lesión ulcerosa de 75.59% y 81.63% respectivamente, inclusive mayores que con ranitidina (75.51%). En conclusión queda demostrado que el extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* tiene efecto gastroprotector en los dos modelos de úlcera gástrica inducido en ratas utilizados.

Palabras clave: Úlcera Gástrica, *Capsicum annuum*, ligamiento pilórico, indometacina, ratas, gastroprotección.

SUMMARY

This study examined the gastroprotective effect of the *Capsicum annuum L* lyophilized fruit extract administered in 10, 100 and 1000 mg/kg in two groups of rats divided in 5 groups of 10 animals as follows: G1: Control, G2: Ranitidina 50 mg/ kg, G3: *Capsicum annuum L* 10 mg/ kg, G4: *Capsicum annuum L* 100 mg/ kg and G5: *Capsicum annuum L* 1000 mg/ kg; using two models. In the model of gastric ulcer induced by Indomethacin (first group), the animals were treated with Indomethacin 75 mg/ kg and after 8 hours their stomachs were removed and evaluated for the degree of the gastric ulcer and the inhibition percentage of the ulcer. In the model of gastric ulcer induced by Pylorus ligated (second group) , the animals were under pylorus ligation and they were treated via intraduodenal; after six hours the stomachs were removed and the gastric volume, pH, degree of gastric ulcer and inhibition percentage of the ulcer were calculated.

The results of the first model showed that there was an ulcer inhibition percentage with *Capsicum annuum L* at 10 mg/ Kg and 100 mg/ Kg of 60.4% and 66.7 % respectively, resulting in the greatest anti-ulcer efficacy with ranitidine (95.8%). In the second model, we found no statistically significant differences in either the volume average nor the gastric pH with *Capsicum annuum L* ($p>0.05$); however with the concentrations of 100mg/kg and 1000 mg/kg there was a protective effect of the gastric mucous, resulting in an ulcer inhibition percentage of 75.59% and 81.63%, respectively, which were even greater than ranitidine (75.51%). To conclude, the *Capsicum annuum L* lyophilized fruit extract has a gastro protective effect in two gastric ulcer models in the rats studied.

Keywords: Gastric ulcer; *Capsicum annuum L* lyophilized fruit extract; pylorus ligation; indomethacin; rats; gastro protective effect.

I. INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es considerada como el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal. La importancia de la secreción ácida y de la actividad péptica del jugo gástrico en la patogenia de la úlcera péptica es evidente porque en ausencia de ácido, no existe úlcera. Asimismo, se observa una buena correlación entre la eficacia del tratamiento antisecretor en la cicatrización de la úlcera y la supresión de la acidez gástrica. Sin embargo, las úlceras pépticas sólo se desarrollan cuando se produce una alteración de los mecanismos defensivos de la barrera mucosa por factores agresivos exógenos tales como alcohol, tabaco, café, comidas irregulares, falta de sueño y estrés ⁽¹⁾, tratamiento con AINEs y la infección por *H. pylori* ^(2,3)

La prevalencia de la úlcera gástrica es elevada, pues afecta al 10% de la población en algún período de la vida, con una prevalencia de úlcera activa en un momento determinado del 1% ⁽³⁾. En nuestro país, las enfermedades del aparato digestivo ocupan el segundo lugar en mortalidad y dentro de éstas la úlcera gástrica se encuentra entre las 5 primeras con una tasa de mortalidad de 1,13 a 1,36 por cada 100 000 habitantes, las 4 anteriores corresponden a enfermedades digestivas tumorales ⁽⁴⁾. La causa más frecuente de hemorragia digestiva alta en pobladores andinos es la úlcera gástrica, en un estudio realizado en Huaraz se encontró que alcanzaba el primer lugar con 29,6%⁽⁵⁾.

Debido a que la úlcera gástrica es un padecimiento crónico, el tratamiento es prolongado y de alto costo. En un informe presentado por Acción Internacional para la Salud (AIS) en el año 2000, se reportó que el tratamiento de úlcera gástrica con un medicamento innovador alcanzaba un costo de 7.35 soles por día adquirido en un establecimiento; considerando que el tiempo de tratamiento mínimo es 56 días, la adquisición y cumplimiento de la terapia es prácticamente imposible en familias que tienen como ingreso un salario mínimo ⁽⁶⁾.

Frente a este problema y por razones tradicionales, parte de la población hace uso de productos naturales como alternativas terapéuticas para sus dolencias, precisamente el *Capsicum annuum* L, es una de las especies vegetales empleadas para usos medicinales, entre ellas el tratamiento empírico de cólicos, dispepsia flatulenta, insuficiencia de la circulación periférica y externamente para neuralgia, sin embargo existen estudios que demuestran que tiene un efecto protector sobre la formación de lesiones inducidas por etanol ó aspirina en la mucosa gástrica de ratas (⁷).

Asimismo, un estudio desarrollado por Kumar en 50 pacientes demostró que los ajíes rojos no influyen en la curación de la úlcera duodenal ni observó ningún daño de la mucosa gástrica en forma de hiperemia o erosiones por lo que se recomendó que los pacientes con úlcera duodenal pudieran consumir una dieta normal (⁸).

De otro lado y durante mucho tiempo, inclusive en la actualidad, se piensa que el ají es un agente peligroso para pacientes con úlceras duodenales, consecuentemente se les recomienda una dieta relativamente blanda conteniendo poca o ninguna especie de ají; sin embargo nuevas evidencias científicas señalan lo contrario (^{9,10}).

Cabe resaltar que los estudios de toxicidad oral a corto plazo (un periodo de 4 semanas), señalan que dosis menores a 7.5% no provocan signos físicos de enfermedad; asimismo se indica que no se observaron alteraciones microscópicas en hígado, riñón, intestino, pulmón, corazón, glándulas, bazo y timo(¹¹). Por otro lado en los estudios de toxicidad oral crónica con polvo de *Capsicum annuum* L, en un periodo de 12 meses se observó daño hepático y de bazo a dosis mayores de 5 mg/kg/día (¹¹). No se observó toxicidad en el desarrollo reproductivo en ratas gestantes tratadas con 50mg/Kg de capsaicina (¹¹).

Se entiende entonces, que el rol de los preparaciones a base de *Capsicum annuum L* como gastroprotector continúa siendo controversial, lo cual motivó la realización del presente trabajo de investigación teniendo como hipótesis la afirmación de que la administración por vía oral e intraduodenal de la solución del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* disminuye la formación de úlceras gástricas inducida experimentalmente en ratas. De otro lado el presente trabajo busca ser un aporte en los avances de la medicina tradicional, ya que la validación de la actividad antiulcerosa de *Capsicum annuum L* permitirá incluirla en la atención primaria de salud para la población de menos acceso al tratamiento y además contribuir al desarrollo de nuestro país, dado que el cultivo de la especie *Capsicum annuum L* es de importancia en la economía peruana, con una gran perspectiva de crecimiento en el mercado agroexportador con valor agregado. A largo plazo se esperaría un impacto positivo a nivel de producción de su cultivo.

De lo anteriormente señalado se desprenden los siguientes objetivos:

- 1.- Demostrar el efecto gastroprotector de la administración oral de la solución del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* en ratas utilizando el modelo de úlceras gástricas inducidas químicamente con Indometacina.
- 2.- Demostrar el efecto gastroprotector de la administración intraduodenal de la solución del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* en ratas utilizando el modelo de ligamento pilórico.
- 3.- Valorar la formación de ulceración gástrica y el porcentaje de inhibición de la ulceración de la mucosa gástrica inducida por Indometacina en ratas tratadas con extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L*.
- 4.- Valorar la formación de ulceración gástrica y el porcentaje de inhibición de la ulceración de la mucosa gástrica inducida por Ligamento pilórico en ratas tratadas con extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L*.

5.-Determinar la variación del volumen gástrico y pH del contenido gástrico en ratas sometidas a ligamiento pilórico tratadas con extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L.*

6.-Comparar el efecto gastroprotector del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* versus Ranitidina como fármaco estándar.

II.- GENERALIDADES

2.1 ASPECTOS GENERALES DE LA PLANTA

2.1.1 Clasificación taxonómica:

Se presenta la ubicación taxonómica del fruto estudiado según la dirección del Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA

CLASE : MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE : ASTERIDAE

ORDEN : SOLANALES

FAMILIA : SOLANACEAE

GENERO : *Capsicum*

ESPECIE : *Capsicum annuum L.*

NOMBRE VULGAR : **Pucunucho**

2.1.2 Origen

El género *Capsicum* consta de 20 a 30 especies que se distribuyen en América tropical y se cultiva en todo el mundo⁽¹²⁾. En el Perú, se distribuye en la Costa, Sierra y Selva hasta los 2 000 msnm⁽¹³⁾.

2.1.3 Descripción Morfológica

El *Capsicum annuum L* es un arbusto de 1-2 m de alto, muy ramificado; hojas elíptico-acuminadas o aovado-acuminadas, opuestas; lámina algo pubescente

de color verde claro y de unos 4-5.5 cm. de largo, 1.7-2.2 cm. de ancho; pecíolo 5-15 mm de largo; flores axilares solitarias, de cola blanca o amarillenta; frutos globosos rojos o amarillo-rojizos de unos 7mm de largo y 5 de diámetro; largamente pedunculados (pedúnculo 1.8 cm) ⁽¹⁴⁾.

El fruto es una baya semicartilaginosa y deprimida de color rojo cuando esta maduro que se puede insertar pendularmente, de forma y tamaño muy variable.

Las semillas, redondeadas y ligeramente reniformes, suelen tener 3-5 mm. de longitud, se insertan sobre una placenta cónica de disposición central y son de un color amarillo pálido. Un gramo puede contener entre 150 y 200 semillas y su poder germinativo es de tres a cuatro años (Maroto 1986) ⁽¹⁵⁾.

Comúnmente es conocido como: ají, ají chinchano, ají mono, ají quinillo, ají de solán, charapilla, chicha uchu, chojña huaica (v. aymara) huaica (v. aymara), malagueta, misqui uchu (v. quechua) nupu uchu, pachirina, pimienton, pimienton malaguete, pucuna uchu, pucunucho ⁽¹³⁾.



Figura Nº 01.- Fruto de *Capsicum annuum* L

2.1.4 Composición Química

Los componentes principales responsables del sabor picante y de las principales actividades biológicas atribuidas al *Capsicum annuum* L son los capsaicinoides. Los capsaicinoides son amidas de la vanilamina (4 hidroxi-3-metoxi-bencilamina) y ácidos grasos saturados o insaturados. Usando espectroscopía de masa se hallaron los siguientes compuestos capsaicinosides del *Capsicum annuum*: capsaicina 69%, dihidrocapsaicina 22%, nordihidrocapsaicina 7% homocapsaicina 1% y homodihidrocapsaicina 1% (^{11,16}); siendo la capsaicina la más importante (Figura N° 02), la cual se caracteriza por el sabor picante perceptible en diluciones extremas, es decir está íntimamente asociado con la materia grasa , compuesto largamente de ácido palmítico (^{11,17}).

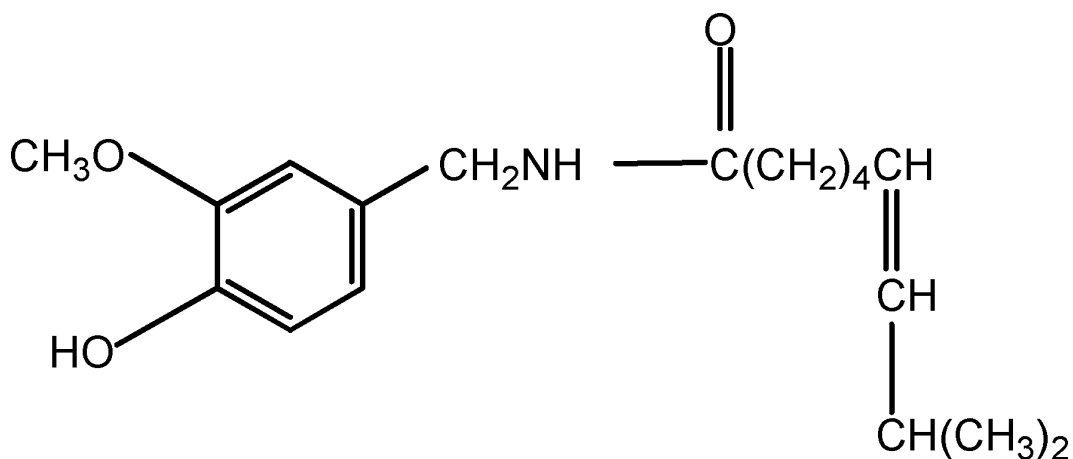


Figura N° 02.- Estructura química de la Capsaicina

2.1.5 Etnomedicina y estudios previos

Desde hace siglos las plantas han formado parte de la práctica médica, y por mucho tiempo han sido utilizadas como única alternativa terapéutica por la población. Sin embargo, a pesar de que el uso de las plantas medicinales constituye una práctica remota realizada de manera tradicional, folklórica y empírica, sólo un pequeño número de especies han sido correctamente evaluadas según los criterios de investigación científica (¹⁸).

El ají es empleado principalmente como alimento/condimento en ensaladas y otros preparados.

En medicina tradicional se reporta su empleo como analgésico odontológico, contra picaduras de abejas, avispas, arañas y alacranes, contra orzuelo, hipo rebelde, antigripal y sudorífico, parasitosis intestinal, heridas e infecciones en la piel, regulador del sistema circulatorio, para prevenir hemorragias, afecciones del sistema respiratorio (amigdalitis, asma, bronquitis, difteria, resfríos, pleuresía), problemas pancreáticos y abscesos ⁽¹³⁾.

En Colombia por ejemplo, los frutos en estado natural e ingeridos en forma de píldoras, se emplean en las afecciones hepáticas con buenos resultados. El jugo o la tintura del fruto se emplea en el tratamiento de hemorroides; en este caso puede ser preparado en vinagre como condimento de comidas como lo acostumbran las personas del campo ⁽¹⁴⁾.

Los frutos del ají o en forma de tintura aumentan la salivación y los jugos gástricos, además activan los movimientos peristálticos de los intestinos y combaten la dispepsia atónica⁽¹⁴⁾.

Ponce y col. demostraron el efecto antiardiásico in vitro del extracto de *Capsicum annum L* quien aumentó la mortalidad del trofozoíto del helminto en 21% ⁽¹⁹⁾.

Gupta y col. encontró que la óleo resina del *Capsicum annum L* en un dieta hipercolesterolémica redujo el colesterol sérico y los triglicéridos en 70 y 66% respectivamente, demostrando un efecto hipocolesterolémico en gerbos ⁽²⁰⁾.

Kang y col. en un estudio realizado en cáncer inducido por azoximetano en ratas demostró que el número, tamaño y localización de tumores colónicos y duodenales malignos y benignos no fueron afectados por la ingesta de ají a dosis de 100 a 200 mg diarios por 1, 18 ó 24 semanas. De modo que el ají no tuvo efecto en la proliferación de la mucosa y no alteró la carcinogénesis intestinal ⁽²¹⁾.

La FDA informó que el *Capsicum* es usado en un total de 19 productos cosméticos, por lo general a concentraciones de hasta 0.05 %. Muchos de los productos cosméticos que contienen *Capsicum* son aplicados a tratamiento capilar así como en otras áreas corporales; otros productos son añadidos al agua de baño y así son diluídos previo al contacto con el cuerpo. La capsaicina es usada para tratar el dolor neuropático por neuralgia post herpética a concentraciones de 0.025 y 0.075% en gel. Otros productos son aplicados como drogas digestivas y analgésicos externos ⁽¹¹⁾.

En la industria alimentaria se ha usado para la coloración de alimentos en cantidades que son consistentes con las buenas practicas de manufactura además se ha usado como ingrediente activo de aerosoles de pimienta. Por otro lado, productos pesticidas naturales conteniendo capsaicina han sido registrados desde 1962 con un modo de acción no tóxico usado para repeler insectos y animales ⁽¹¹⁾.

La úlcera péptica, no es una enfermedad ajena al uso de agentes fitogénicos tradicionalmente empleados por herbolarios y curanderos indígenas para su tratamiento. Aún en la actualidad, los sistemas etnomédicos emplean varios extractos de plantas para el tratamiento de la úlcera péptica ⁽⁷⁾.

Horowitz y col. evaluaron el efecto del ají en el tránsito gastrointestinal (vaciamiento gástrico, tránsito orocecal y tránsito intestinal completo) de 8 pacientes voluntarios sanos, demostrándose que no hubo diferencia significativa en el tránsito orocecal, mientras que el rango del vaciamiento gástrico fue más lento ($p < 0.05$) y el tránsito intestinal fue más rápido ($p < 0.02$) después de la comida conteniendo ají comparándolo con la que no lo contiene, concluyendo que la ingestión de ají está asociado con efectos significativos en el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal ⁽²²⁾.

Otros estudios señalaron el efecto gastrolesivo del ají: un estudio realizado por Vasudevan concluye que el extracto acuoso de ají rojo al 10% entre otras especies, incrementa la secreción de ácido gástrico en algunos por mecanismos colinérgicos y además por otros mecanismos no muy bien

conocidos. Así mismo, el ají rojo produjo un incremento máximo de la secreción de ácido, pero estuvo significativamente reducido en estómagos dañados ⁽²³⁾.

La instilación intragástrica de polvo de ají rojo en voluntarios humanos causó un incremento considerable de ácido desoxirribonucleico en el aspirado gástrico sugiriendo exfoliación de la superficie epitelial celular, además de aumento en la concentración de ácido tanto en controles como en pacientes con úlcera duodenal, después de la infusión intragástrica de polvo de ají rojo. El efecto del ají en el porcentaje de curación en la úlcera duodenal por lo tanto no ha sido totalmente dilucidado⁽⁸⁾.

2.2 Aspectos Generales de la Úlcera

La úlcera péptica, categoría que incluye las úlceras duodenales y gástricas⁽¹⁾, es una enfermedad de origen multifactorial que se caracteriza desde el punto de vista anatomopatológico por una lesión localizada y en general solitaria de la mucosa del estómago o del duodeno y que se extiende, como mínimo, hasta la muscularis mucosae⁽³⁾. Puede ser de naturaleza crónica o aguda de forma redondeada, ovalada o lineal, tiene cuatro capas: la primera exudado inflamatorio que recubre el cráter, la segunda necrosis fibrinoide, la tercera por tejido de granulación y la cuarta por tejido fibrinoso que penetra en las capas musculares y eventualmente alcanza la serosa ⁽²⁴⁾.

2.2.1 Prevalencia e Implicancia Socioeconómica:

La úlcera péptica es una enfermedad recurrente de alta prevalencia a nivel mundial y de gran implicancia económica, social y de salud pública. En nuestro país esta enfermedad representa una tasa de mortalidad de 1.13 a 1.36⁽⁴⁾. Además la prevalencia de la úlcera afecta al 10% de la población en algún período de la vida, con una prevalencia de úlcera activa en un momento determinado del 1%⁽³⁾.

Datos de diferentes estudios avalan que la prevalencia de la úlcera péptica durante la vida es cerca al 10% y la incidencia anual es de 15 a 30 casos por cada 1 000 habitantes. La frecuencia máxima de úlcera se observa en la sexta

década de la vida, aproximadamente 10 años más respecto de la úlcera duodenal, con incidencia similar en ambos sexos ⁽²⁵⁾.

La úlcera gástrica constituye la principal causa de hemorragia digestiva alta a nivel de los andes con 29,6% y la úlcera duodenal constituye el 17,4%⁽⁵⁾.

En nuestro país, entre los años 1995 y 2000 se reportó la úlcera gástrica como la principal causa de muerte entre las enfermedades digestivas no tumorales presentando una tasa de mortalidad de 1.13 a 1.36 por cada 100 000 habitantes; siendo la tasa de mortalidad de la úlcera duodenal entre 0.18 a 0.97. De 10 departamentos evaluados 9 son de la sierra y 1 de la selva, siendo de alta incidencia en poblaciones andinas y de grandes alturas. La mortalidad se debe a complicaciones tales como hemorragia, perforaciones u obstrucciones, las cuales de manera general representan el 90% de todas las operaciones de úlcera^(5,26).

La causa mas común de hemorragia gastrointestinal es la úlcera péptica en el 40% de los casos, el sangrado ulceroso severo se debe a la erosión de la arteria y la severidad del sangrado depende del tamaño de la úlcera y del defecto arterial, todos los pacientes que desarrollan sangrado gastrointestinal agudo necesitan tratamiento urgente, la mortalidad se incrementa con la edad y la comorbilidad severa (particularmente insuficiencia renal y falla hepática) en pacientes ⁽²⁷⁾.

2.2.2 Etiopatogenia.

La úlcera péptica se considera el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal. Uno de los factores de defensa más importantes lo constituye el moco gástrico que es producido por las células cilíndricas que recubren la superficie de las criptas del estómago; esta glicoproteína conocida como “moco visible” es similar a un gel que se adhiere como un revestimiento del estómago y lo protege de su autodigestión; además los iones bicarbonatos atrapados en esta capa de moco neutralizan el pH ácido en esta interface a pesar del pH extremadamente bajo

del contenido luminal. Por otro lado las células mucosas del cuello de las criptas elaboran un “moco soluble” que se mezcla con el quimo y lo lubrica, lo que reduce la fricción mecánica de la digestión; estos dos tipos de moco presentan diferentes estructuras bioquímicas con roles fisiológicos distintos^(28,29).

Las evidencias sugieren que las prostaglandinas no sólo protegen las células que revisten la luz gástrica, aumentando la secreción de moco, sino también actúan incrementando la circulación local en especial cuando la integridad de la barrera epitelial se altera⁽²⁸⁾.

El principal mecanismo de agresión de la mucosa es mediante el contacto directo con el HCl cuya producción depende de la enzima ATP-asa de H^+ quien transporta el H^+ intracelular fuera de la célula a los canalículos intracelulares y transfiere el ion K^+ extracelular al interior de la célula⁽²⁸⁾.

Las proteínas transportadoras llevan ión K^+ y ión Cloruro Cl^- al exterior de la célula hacia los canalículos extracelulares, en consecuencia se secreta Cl^- y H^+ separados en la luz de los canalículos intracelulares para combinarse en HCl⁽²⁸⁾.

La importancia de la secreción ácida y de la actividad péptica del jugo gástrico en la patogenia de la úlcera péptica es evidente porque en ausencia de ácido, no existe la úlcera. Asimismo, se observa una buena correlación entre la eficacia del tratamiento antisecretores en la cicatrización de la úlcera y la supresión de la acidez gástrica. Sin embargo, las úlceras pépticas sólo se desarrollan cuando se produce una alteración de los mecanismos defensivos de la barrera mucosa por factores agresivos exógenos tales como alcohol, tabaco, café, comidas irregulares, falta de sueño y estrés⁽¹⁾, así como en el tratamiento con AINEs y la infección por *H. pylori*^(2,3).

2.2.3 Tratamiento

Actualmente el tratamiento médico está dirigido a varios niveles^(3,30).

1. Fármacos neutralizantes de la acidez gástrica: Antiácidos, Bicarbonato de sodio y Carbonato de calcio, Hidróxido de magnesio, Trilisilicato de magnesio, Gel de Hidróxido de aluminio^(3,30).

2. Fármacos inhibidores de la secreción ácido gástrico: a). Antagonistas de los receptores H₂ de histamina (Ranitidina, Nizatidina, Famotidina), b) Inhibidores de la bomba de protones: (Omeprazol, Lanzoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol). c) Antagonistas de los receptores muscarínicos (Pirenzepina) d) Análogos de la Somatostatina^(3,30).

3. Fármacos con efecto antisecretor y protector de la mucosa gástrica: a) Prostaglandinas: Misoprostol, Arbaprostil, Enprostil; b) Acezamato de Zinc^(3,30).

4. Fármacos con efecto protector de la mucosa gastroduodenal: a) Sucralfato, b) Carbenoxolona, c) Sales de bismuto coloidal: Subcitrato de bismuto coloidal, Dicitratobismutato tripotásico⁽²⁾.

5. Tratamiento de la Infección por H. pilory: (Omeprazol, Amoxicilina y Metronidazol) ó (Tetraciclina, Metronidazol y Compuestos de bismuto) ^(3,30).

En los casos en que se presenten fallas terapéuticas medicamentosas se realiza un manejo quirúrgico de la enfermedad ulcerosa péptica tales como vagotonía troncal y piloroplastia antrectomía, vagotomía de las células parietales, gastrectomía subtotal, reparación de la úlcera perforada y oclusión de la arteria sangrante; sin embargo la aparición de nuevos tratamientos han dejado relegado a segundo plano el manejo quirúrgico de esta enfermedad⁽²⁶⁾.

Debido al tratamiento prolongado y de alto costo, el acceso a la terapia es dificultoso lo que obliga a gran porcentaje de la población al empleo de productos naturales para tratar su enfermedad, ya sea exclusivamente con plantas o complementándolos con medicamentos de síntesis.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

3.1 EQUIPOS Y MATERIALES

3.1.1 Equipos

- Molino de cuchillas (Willey Mill St. Modell N°3).
- Equipo de Liofilización (ATLAS Modelo DANMARK Capacidad 04 Lt.)
- Balanza analítica Mettler (precisión de 0.01g).
- Estufa Memmert Gmbh + Co.KG Typ Um200.
- pH metro.
- Jaulas metálicas.
- Mesa de disección.
- Equipo de disección.

3.1.2 Material Biológico

- Ratas hembras adultas cepa Sprague Dawley (2 meses de edad, peso promedio 180 g c/u).
- Fruto de *Capsicum annuum* L.

3.1.3 Material de Laboratorio

- Pipetas Pasteur.
- Sondas orogástricas metálicas para ratas.
- Termómetro ambiental.
- Cronómetro.

- Material de vidrio de laboratorio.
- Papel filtro.
- Algodón, gasas.
- Hilo Vicryl 2/0, Catgut crómico 3/0.

3.1.4 Material Farmacológico y Reactivos

- Solución salina estéril 0.9% (p/v).
- Ranitidina 40 mg/ml. (Zantac- Glaxo)
- Indometacina 7.5 mg/ml diluido en solución salina (Indocid- Merck)
- Éter (Merck) .
- Pentobarbital sódico 30 mg/ml. (Halatal- Sanivet)
- Agua destilada.

3.2 MÉTODOS Y TÉCNICAS PROCEDIMENTALES.

3.2.1 Recolección y desecación del material botánico.

Los frutos de *Capsicum annuum* L fueron recolectados durante el periodo de fructificación en los campos de cultivo de la Ciudad de Pucallpa Departamento de Pucallpa.

El fruto recolectado se llevó una estufa con aire circulante a una temperatura menor de 40 °C durante 72 hrs para su secado respectivo. Se realizó la molienda en un molino eléctrico de cuchillas.

El producto seco y molido fue almacenado en frascos de vidrio ámbar para su posterior preparación.

3.2.2 Obtención del Liofilizado de *Capsicum annuum* L.

Se realizó la extracción a partir del fruto desecado del *Capsicum annuum* L. mediante maceración del material molido con etanol y agua, en proporciones de 70:30.

Cada litro de polución, fue mezclado con 250 g del fruto seco y molido. Se almacenó para maceración en un espacio oscuro a temperatura ambiental por 7 días. Finalmente la solución fue filtrada en un embudo Buchner conectado a un kitasato y aspirado al vacío.

El extracto líquido de *Capsicum annuum* L se colocó en la cámara de liofilización. La evaporación se realizó a una presión - 760 mmHg por un periodo de 10 horas a -30°C .

El rendimiento de la planta fue de 1%.

El extracto fue almacenado en frascos ámbar previo a su uso, a temperatura ambiental y evitando su exposición a la luz solar para prevenir su degradación.

3.2.3 Preparación de los animales.

Los animales fueron alojados en jaulas metálicas de crianza para su aclimatación por una semana previa al experimento, con libre acceso a agua y alimento. La temperatura ambiental fue entre 21-25 °C y 50-60% de humedad con 12 horas luz/oscuridad.

3.2.4 Determinación del Índice de Ulceración Gástrica.

3.2.4.1 Modelo de Inducción Química de Úlcera gástrica con Indometacina⁽³²⁻³⁴⁾.

En las ratas, las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) tales como la indometacina inducen ulceraciones gastrointestinales. Una única alta dosis oral de indometacina, administrada a ratas privadas de alimento durante las 18

a 24 horas previas, produce lesiones erosivas en la mucosa gástrica en 4 a 6 horas. En ratas que reciben alimento y agua *ad libitum*, la administración de AINEs por varios días inducen úlceras profundas, erosivas perforando el intestino delgado. En humanos, la acción de AINEs puede conducir a la hospitalización y en algunos casos la muerte.

El presente protocolo describe un procedimiento para determinar y medir lesiones gástricas inducidas por indometacina.

Procedimiento.

1. Las ratas son aclimatadas por una semana en jaulas metálicas.

Los animales fueron alojados bajo condiciones de temperatura y luminosidad estándar para disminuir el efecto del stress. Los alimentos y agua fueron disponibles *ad libitum*.

2. Al inicio del experimento, se registró el peso de cada rata y se realizó la identificación de las mismas. Se dividió aleatoriamente el número de ratas en grupos y se administró vía oral durante 4 días los siguientes tratamientos:

- a. Grupo control (n=10): Vehículo (Agua destilada 0.1ml/100g peso).
- b. Grupo patrón (n=10): Ranitidina 50 mg/kg.
- c. Grupo experimental 1 (n=10): *Capsicum annuum L* * 10 mg/kg
- d. Grupo experimental 2 (n=10): *Capsicum annuumL* * 100 mg/kg.
- e. Grupo experimental 3 (n=10): *Capsicum annuum L* * 1000 mg/kg.

(*)Extracto liofilizado

3. Luego de los 4 días de tratamiento previo, se les administró una única dosis de 75 mg/kg de indometacina por vía oral.

4. Luego de 8 horas de la administración de indometacina, los animales fueron sacrificados

Examen de ulceraciones gástricas en los animales.

5. Se removió el estómago intacto y se colocó el tejido en papel filtro humedecido en 0.9% NaCl disecándose el estómago a lo largo de la curvatura mayor.
6. Usando una jeringa con solución salina, se lavó y extrajo el material residual del estómago.
7. Finalmente se examinó el tejido y se realizó la valoración de las úlceras gástricas presentes en cada uno de los estómagos usando las siguientes escalas:

Tabla Nº 01.

Escala de Lacroix & Guillaume indicada en el Current Protocols in Pharmacology (CPP) (³²).

Puntaje	Características
0	Sin ulceraciones, o daño en la mucosa.
1	Hasta 15 pequeñas ulceraciones en la mucosa (<1 mm de diámetro), observable sólo como ligeras depresiones en luz reflejada.
2	Pequeñas ulceraciones en la mucosa y ulceraciones medias (1-4 mm de diámetro); no ulceraciones >4 mm de diámetro.
3	Ulceraciones pequeñas y medias y ulceraciones >4 mm de diámetro, no adhesiones intestinales.
4	Ulceraciones grandes y medias predominantemente (>5 total); ulceraciones grandes que exhiben signos de perforación y adhesiones las cuales hacen difícil remover el intestino intacto.
5	Necropsia de muerte o animales eutanizados revelan evidencia de peritonitis masiva resultado de perforaciones intestinales.

Tabla Nº 02.

Escala de Marhuenda indicada en el Manual de Técnicas de Investigación del CYTED ⁽³³⁾.

Puntaje	Características
0	Sin lesión.
1	Úlceras hemorrágicas finas dispersas y de longitud menor a 2 mm.
2	Una úlcera hemorrágica fina de longitud menor de 2 mm.
3	Más de una úlcera grado 2.
4	Una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.
5	De una a tres úlceras de grado 4.
6	De cuatro a cinco úlceras de grado 4.
7	Más de seis úlceras de grado 4.
8	Lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

Obtención del Índice de Ulceración Gástrica.

8. Se calculó la puntuación total (la suma del puntaje total para todas las ratas del mismo grupo) y el promedio de ambas escalas.
9. El puntaje total se expresó en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según como sigue:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\text{P. media de grupo control} - \text{P. media de grupo patrón}}{\text{P. media de grupo control}} \times 100$$

3.2.4.2 Modelo de Inducción Úlcera Gástrica por Ligamiento Pilórico⁽³¹⁻³⁴⁾

La hipótesis más generalizada sobre el mecanismo de producción de este tipo de úlceras señalan al ataque péptico provocado por la retención en el estómago de una abundante secreción gástrica y a trastornos vasomotores causados directamente por el trauma pilórico, como inductores de la digestión de la mucosa. Otros factores etiopatogénicos son la disminución de la síntesis de ácidos nucleicos y carbohidratos o la deficiencia de la absorción de electrolitos como consecuencia de la ligadura.

Este modelo In situ, se caracteriza por tener una relativa sencillez operativa, presentar un alto porcentaje de lesiones gástricas (80-90%) y permitir la recolección del jugo gástrico para el estudio de volumen y acidez.

Los animales sometidos a este modelo producen una hipersecreción de ácido gástrico, probablemente debido a un incremento de la actividad del sistema nervioso central y la actividad parasimpática producto del reflejo intramural activado por la distensión del estómago ⁽³⁴⁾.

Procedimiento.

1. Los animales fueron aclimatados en jaulas metálicas con libre acceso a agua y alimento estándar. La temperatura ambiental fue constante (21+/- 1 °C) y 50-60% de humedad con un ciclo de 12 horas luz/oscuridad.
2. Los animales fueron sometidos a un ayuno de 24 horas antes del inicio del experimento, pero con libre acceso a agua (solución glucosada 5%).
3. Posteriormente las ratas fueron sometidas a anestesia por inhalación con éter. Se realizó una incisión de 2 cm. de longitud en el tercio anterior de la línea media abdominal, localizándose el estómago y ligando el esfínter pilórico con un punto de sutura, simultáneamente, a la intervención quirúrgica, los animales fueron divididos randomizados , y tratados por vía intraduodenal de la siguiente manera:

- a. Grupo control (n=10): Vehículo (Agua destilada 0.1ml/100g peso).
- b. Grupo patrón (n=10): Ranitidina 50 mg/kg.
- c. Grupo experimental 1 (n=10): *Capsicum annuum L* * 10 mg/kg
- d. Grupo experimental 2 (n=10): *Capsicum annuum L* * 100 mg/kg.
- e. Grupo experimental 3 (n=10): *Capsicum annuum L* * 1000 mg/kg.

(*)Extracto liofilizado.

- 4. Luego la pared abdominal fue cerrada en un plano continuo y se colocó a los animales en jaulas de observación.
- 5. Seis horas después de la cirugía, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico (100 mg/kg).
- 6. Se retiraron los puntos de la incisión en el abdomen y se ligó el esófago, cerca al diafragma (para prevenir el reflujo esofágico de la secreción). Se extrajo el estómago.
- 7. Se obtuvo el contenido gástrico y se centrifugó a 4000 rpm x 5 minutos. Finalmente se determinó el volumen gástrico (ml) y el pH del mismo.
- 8. Además se examinó la mucosa gástrica para determinar la presencia de úlceras y se realizó la valoración de las mismas usando la escalas de Lacroix & Guillaume y la escala de Marhuenda (ver Tabla N° 1 y N° 2).

Obtención del Índice de Ulceración Gástrica.

- 9. Se calculó la puntuación total (la suma del puntaje total para todas las ratas del mismo grupo) y el promedio de ambas escalas.
- 10. El puntaje total se expresó en porcentaje de inhibición respecto al índice de ulceración del grupo control, según como sigue:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{\text{P. media de grupo control} - \text{P. media de grupo patrón}}{\text{P. media de grupo control}} \times 100$$

P. media de grupo control

3.2.5 Análisis Estadístico.

Todos los resultados fueron evaluados mediante el programa estadístico SPSS versión 12.0 del año 2004.

Se evaluaron diversos tipos de variables, así tenemos:

1. En el modelo de úlcera gástrica inducida por indometacina
 - El número de úlceras presentadas.
 - Comparación del sistema de valoración de úlceras según la escala de Lacroix & Guillaume y Marhuenda.
2. En el modelo de úlcera gástrica inducida por Ligamento Pilórico:
 - El volumen de contenido gástrico.
 - El pH del contenido gástrico.
 - El número de úlceras presentadas.
 - Comparación del sistema de valoración de úlceras según la escala de Lacroix & Guillaume y Marhuenda.

Los datos se expresaron como media (promedio) +/- la desviación estándar y se trabajó con un intervalo de confianza para la media al 95%. Se empleó para la evaluación de las diferentes variables arriba mencionadas la prueba ANOVA (Análisis de Varianza) y para las comparaciones entre grupos se utilizó el Test Tukey, Scheffe y Diferencias mínimas significativas (DMS). Se consideró significativo un $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

4.1 ÚLCERA GÁSTRICA INDUCIDA POR INDOMETACINA.

Tabla Nº 03

Análisis Descriptivo del Número de Úlceras Gástricas Inducidas por Indometacina en ratas tratadas con los extractos liofilizados de *Capsicum annum* L.

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	12.3000	a 5.88878	1.86220	8.0874	16.5126	6.0	23.00
Ranitidina 50 mg/kg	10	.6000*	1.57762	.49889	-.5286	1.7286	.00	5.00
Capsicum 10 mg/kg	10	4.5000*	3.34166	1.05672	2.1095	6.8905	.00	9.00
Capsicum 100 mg/kg	10	3.1000*	2.07900	.65744	1.6128	4.5872	.00	5.00
Capsicum 1000mg/kg	10	9.6000	4.64758	1.46969	6.2753	12.9247	3.0	19.00

*p< 0.05

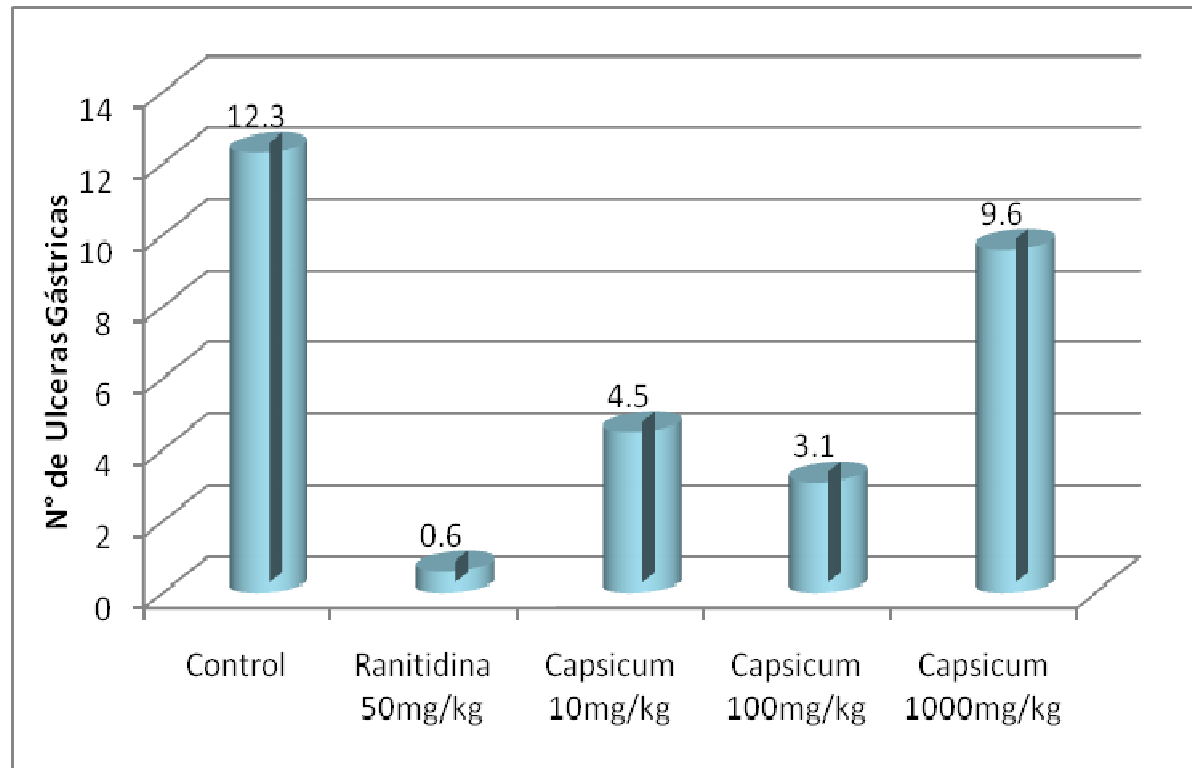


Figura N° 03 Comparación del Número de Úlceras Gástricas promedio inducidas por Indometacina según grupos de tratamiento.

Tabla N° 04

Valoración de las Úlceras Gástricas inducidas por Indometacina según la escala de Lacroix & Guillaume en CPP ⁽³²⁾ en las ratas tratadas con el extracto liofilizado de *Capsicum annum* L.

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	1.7000	.82327	.26034	1.1111	2.2889	1.00	3.00
Ranitidina 50 mg/kg	10	.1000*	.31623	.10000	-.1262	.3262	.00	1.00
Capsicum 10 mg/kg	10	.8000*	.42164	.13333	.4984	1.1016	.00	1.00
Capsicum 100 mg/kg	10	.8000*	.42164	.13333	.4984	1.1016	.00	1.00
Capsicum 1000mg/kg	10	1.3000	.94868	.30000	.6214	1.9786	1.00	4.00

*p<0.05

Tabla Nº 05

Valoración de las Úlceras Gástricas inducidas por Indometacina según la escala de Marhuenda en CYTED (³³) en ratas tratadas con el extracto liofilizado de *Capsicum annum* L.

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	3.1000	a 1.91195	.60461	1.7323	4.4677	1.0	6.00
Ranitidina 50 mg/kg	10	.1000*	.31632	.10000	-.1262	.3262	.00	1.00
Capsicum 10 mg/kg	10	1.1000*	.73786	.23333	.5722	1.6278	.00	2.00
Capsicum 100 mg/kg	10	.8000*	.42164	.13333	.4984	1.1016	.00	1.00
Capsicum 1000mg/kg	10	1.3000*	.48305	1.5275	.9544	1.6456	1.0	2.00

*p<0.05

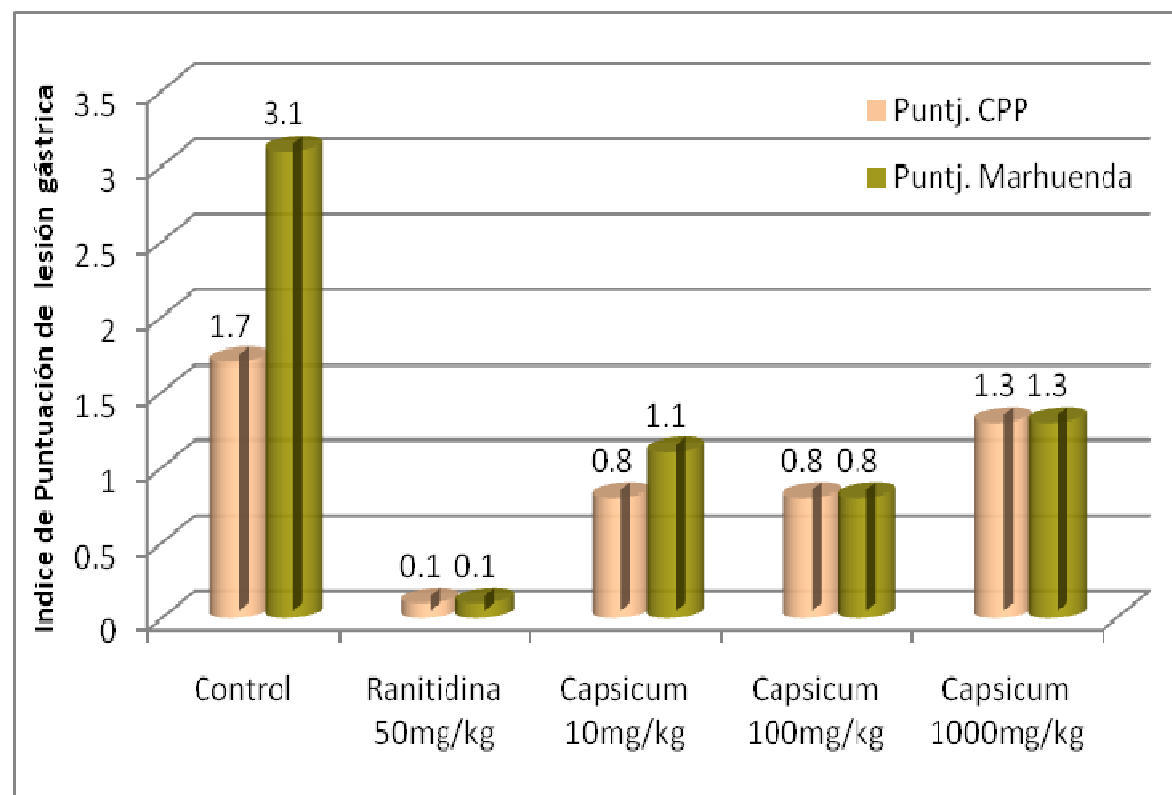


Figura Nº 04 Comparación de la Valoración de las Úlceras gástricas inducidas por Indometacina según la escala de Lacroix & Guillaume en CPP ⁽³²⁾ y la escala de Marhuenda en CYTED ⁽³³⁾ en ratas tratadas con el extracto liofilizado de *Capsicum annum L.*

Tabla N° 06

Efecto inhibitorio de las Úlceras gástricas inducidas por Indometacina obtenidas con los grupos de tratamiento.

	N	Valoración Media en la Escala L& G en CPP	Valoración Media en la Escala Marhuenda	Promedio	Porcentaje de Inhibición (%)
Control	10	1,7	3,1	2,4	0,0
Ranitidina 50 mg/kg	10	0,1	0,1	0,1	95,8*
Capsicum 10 mg/kg	10	0,8	1,1	0,95	60,4*
Capsicum 100 mg/kg	10	0,8	0,8	0,8	66,7*
Capsicum 1000mg/kg	10	1,3	1,3	1,3	45,8

*p<0.05

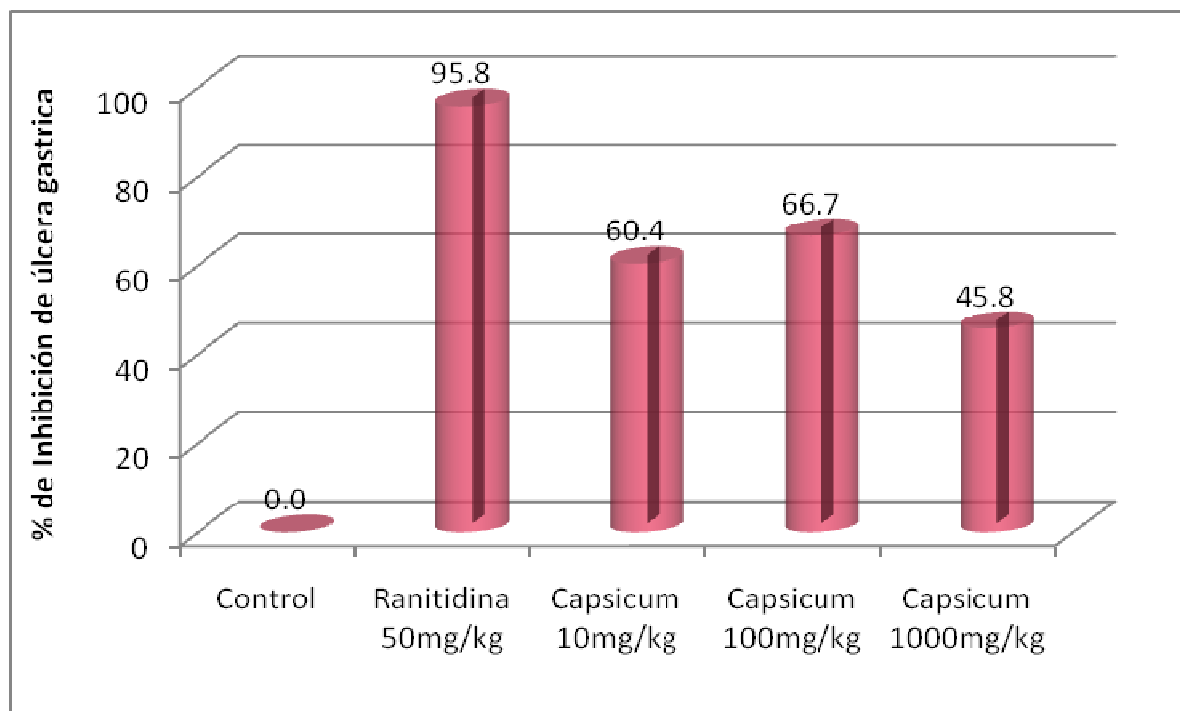


Figura Nª 05 Comparación del efecto inhibitorio de las Úlceras gástricas inducidas por Indometacina obtenidas con los grupos de tratamiento.

4.2 ÚLCERA GÁSTRICA INDUCIDA POR LIGAMIENTO PILORICO

Tabla Nº 07

Determinación del Volumen Gástrico en el modelo de Úlcera Gástrica inducida por Ligamento Pilórico en ratas tratadas con extractos liofilizados de *Capsicum annuum L.*

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	6.6200	2.13687	.67574	5.0914	8.148	2.80	8.80
Ranitidina 50 mg/kg	10	4.1800*	3.34292	1.05712	1.7886	6.571	.00	10.60
Capsicum 10 mg/kg	10	7.0330	2.97881	.94198	4.9021	9.163	2.00	14.00
Capsicum 100 mg/kg	10	6.5700	3.19480	1.01029	4.2846	8.855	1.30	11.60
Capsicum 1000mg/kg	10	5.4500	2.39270	.75664	3.7384	7.161	2.50	9.50

*p<0.05

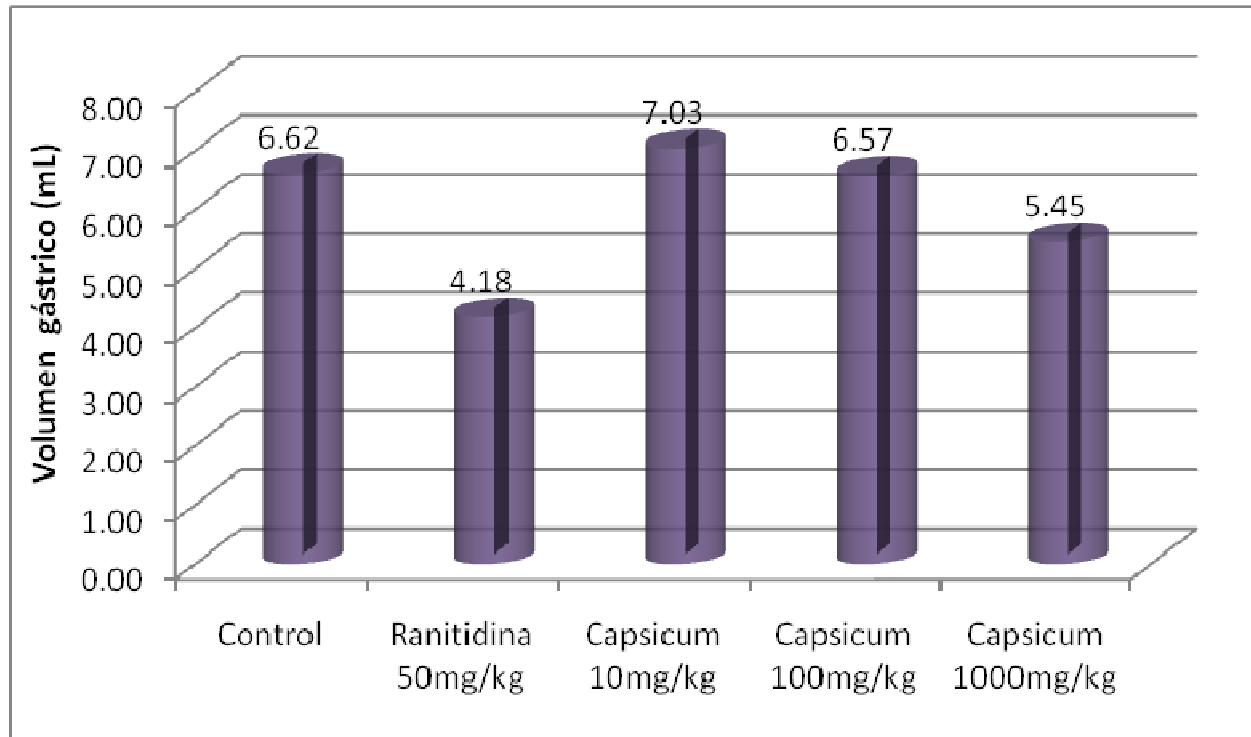


Figura N° 06. Comparación del Volumen gástrico obtenido en ratas sometidas a Ligamiento Pilórico según grupo de tratamiento.

Tabla N° 08

Determinación del pH del contenido gástrico en el modelo de Úlcera Gástrica inducida por Ligamento Pilórico en ratas tratadas con extractos liofilizados de *Capsicum annum* L.

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	2.3250	.54981	.1738	1.9317	2.7183	2.0	3.78
Ranitidina 50 mg/kg	8	3.3250*	1.33948	.4735	2.2052	4.4448	2.5	6.55
Capsicum 10 mg/kg	10	2.6640	.68214	.2157	2.1760	3.1520	1.9	4.12
Capsicum 100 mg/kg	10	2.1930	.28422	.0898	2.1297	2.5363	2.0	3.02
Capsicum 1000mg/kg	10	2.7900	1.38435	.4377	1.7997	3.7803	2.0	6.68

*p<0.05

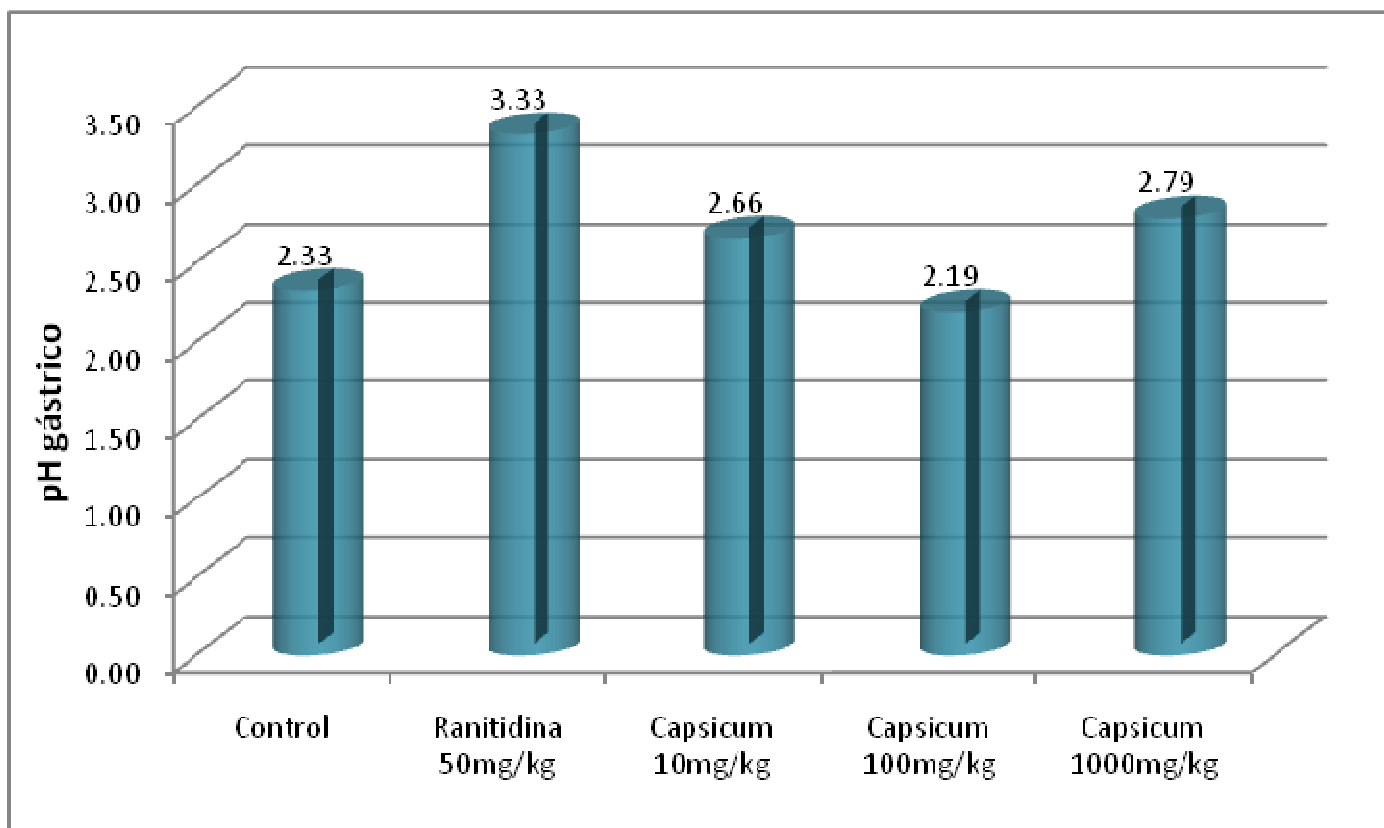


Figura Nº 07 Comparación del pH gástrico obtenido en ratas sometidas a Ligamiento Pilórico según grupo de tratamiento.

Tabla N° 09

Análisis Descriptivo del Número de Úlceras Gástricas inducidas por Ligamento pilórico en ratas tratadas con los extractos liofilizados de *Capsicum annuum* L.

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	2.1000	1.44914	.45826	1.0633	3.1367	.00	5.00
Ranitidina 50 mg/kg	10	.7000*	1.05935	.33500	-.0578	1.4578	.00	3.00
Capsicum 10 mg/kg	10	1.1110	1.36987	.43319	.1311	2.0909	.00	4.00
Capsicum 100 mg/kg	10	.5000*	.70711	.22361	-.0058	1.0058	.00	2.00
Capsicum 1000mg/kg	10	.3000*	.67495	.21344	-.1828	.7828	.00	2.00

*p<0.05

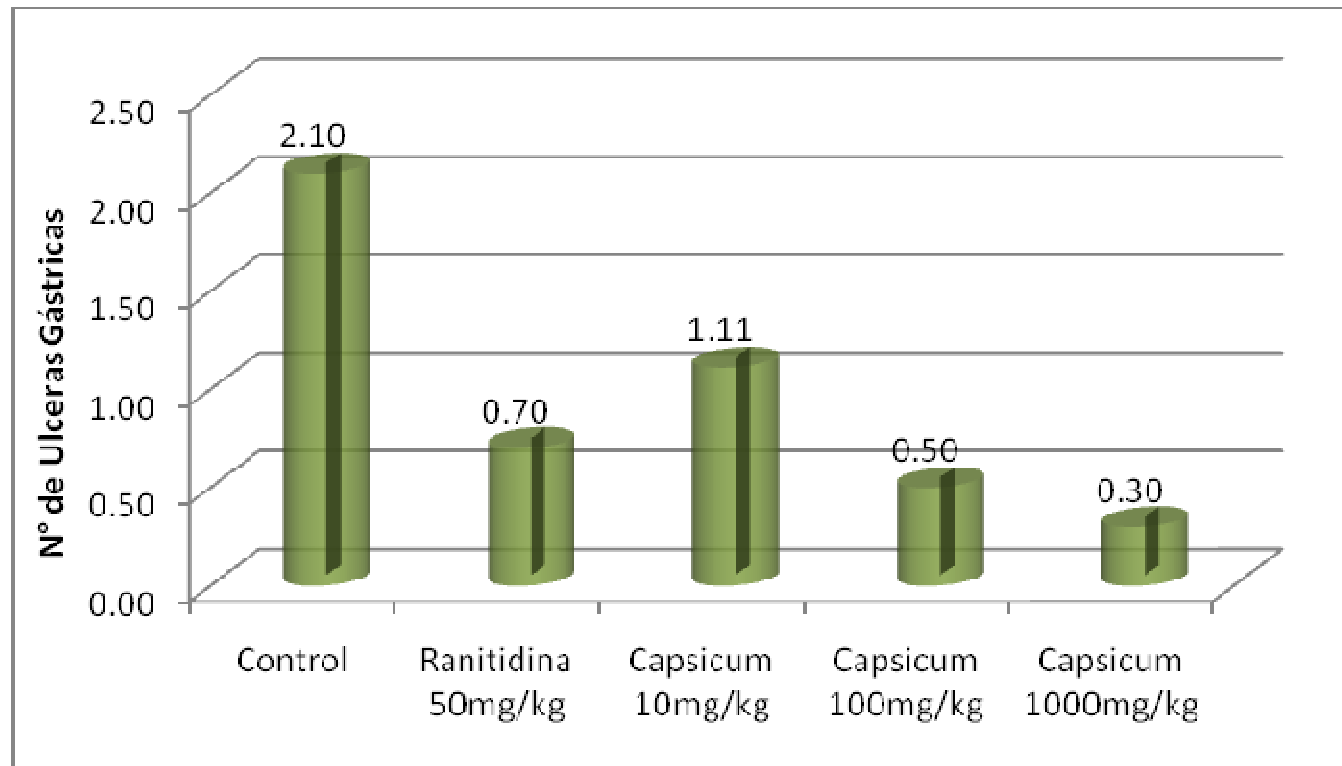


Figura Nº 08 Comparación del Número de Úlceras Gástricas inducidas por Ligamento pilórico en ratas según grupo de tratamiento.

Tabla N° 10

Valoración de las Úlceras Gástricas inducidas por Ligamento pilórico en las ratas tratadas con el extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L según la escala de Lacroix & Guillaume en CPP (³²).

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	1.7000	.82327	.26034	1.1111	2.2889	.00	3.00
Ranitidina 50 mg/kg	10	.5000*	.70711	.22361	-.0058	1.0058	.00	2.00
Capsicum 10 mg/kg	10	.8890	1.09994	.34783	.1021	-1.6759	.00	3.00
Capsicum 100 mg/kg	10	.4000*	.51640	.16330	.0306	.7694	.00	1.00
Capsicum 1000mg/kg	10	.5000*	1.08012	.34157	-.2727	1.2727	.00	3.00

*p<0.05

Tabla N° 11

Valoración de las Úlceras Gástricas inducidas por Ligamento pilórico en ratas tratadas con el extracto liofilizado de *Capsicum annum L* según la escala de Marhuenda en CYTED ⁽³³⁾.

	N	Media	Desviación Típica	Error Típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite Inferior	Límite Superior		
Control	10	3.2000	1.75119	.55377	1.9473	4.4527	.00	6.00
Ranitidina 50 mg/kg	10	.7000*	1.05935	.33500	-.0578	1.4578	.00	3.00
Capsicum 10 mg/kg	10	2.1110	2.46957	.78095	.3444	3.8776	.00	6.00
Capsicum 100 mg/kg	10	.6000*	.96609	.30551	-.0911	1.2911	.00	3.00
Capsicum 1000mg/kg	10	.4000*	.84327	.26667	-.2032	1.0032	.00	2.00

*p<0.05

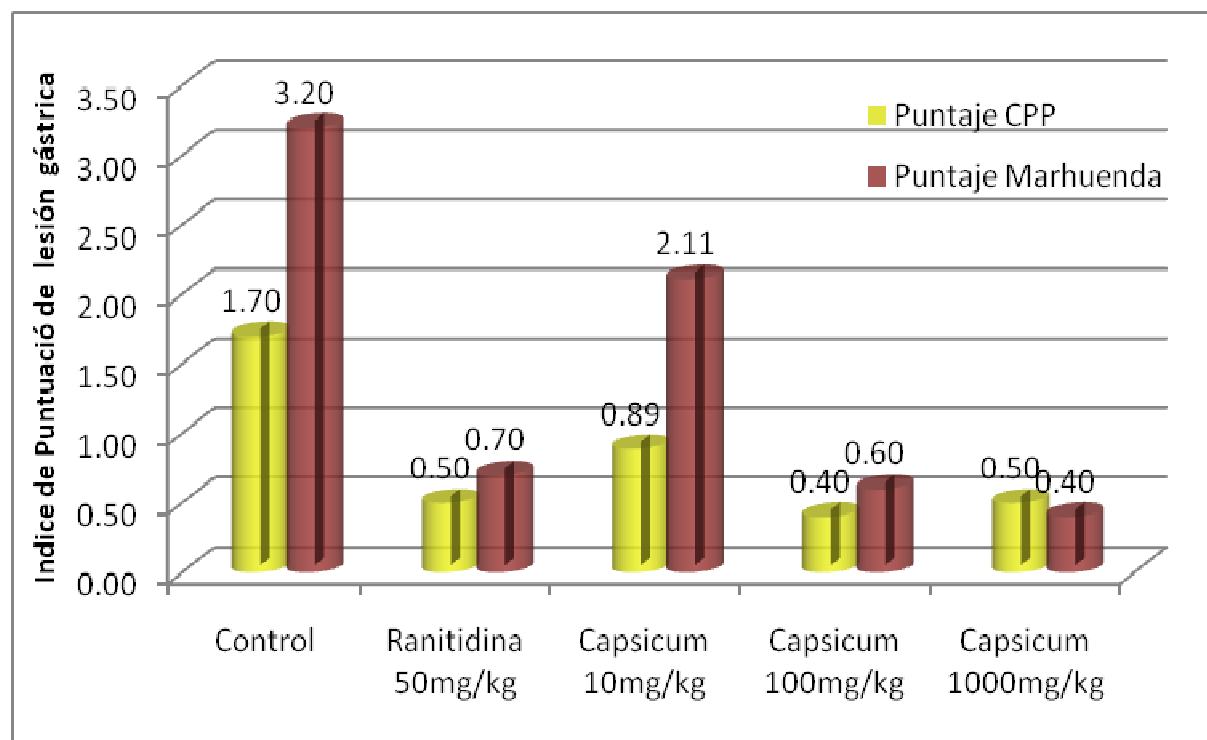


Figura Nº 09. Comparación de la Valoración de las Úlceras gástricas inducidas por Ligamento pilórico según según la escala de Lacroix & Guillaume en CPP ⁽³²⁾ y la escala de Marhuenda en CYTED ⁽³³⁾ en ratas tratadas con el extracto liofilizado de *Capsicum annum L.*

Tabla N° 12

Efecto inhibitorio de las Úlceras gástricas inducidas por Ligamento Pilórico obtenidas con los grupos de tratamiento.

	N	Valoración Media en la Escala L& G en CPP	Valoración Media en la Escala Marhuenda	Promedio	Porcentaje de Inhibición (%)
Control	10	1,70	3,20	2,45	0,00
Ranitidina 50 mg/kg	10	0,50	0,70	0,60	75,51 *
Capsicum 10 mg/kg	10	0,89	2,11	1,50	38,78
Capsicum 100 mg/kg	10	0,40	0,60	0,50	79,59 *
Capsicum 1000mg/kg	10	0,50	0,40	0,45	81,63 *

*p<0.05

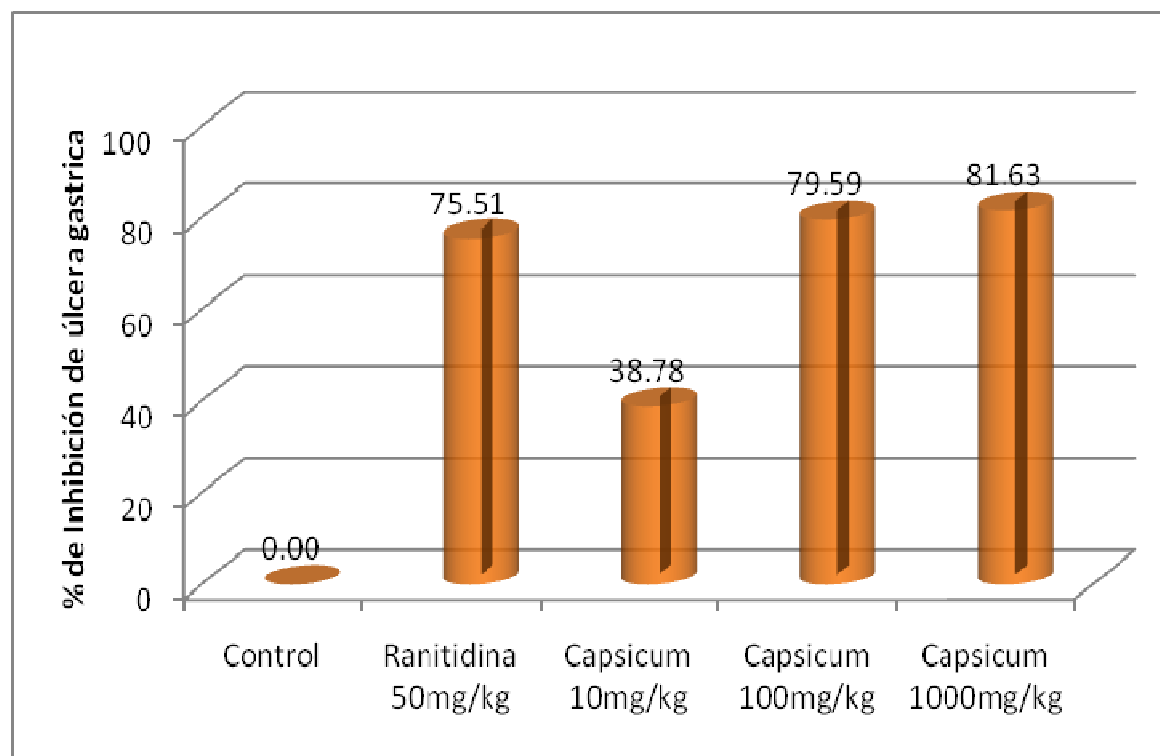


Figura Nº 10. Comparación del efecto inhibitorio de las Úlceras gástricas inducidas por Ligamento Pilórico obtenidas con los grupos de tratamiento.

V. DISCUSIÓN

En la evaluación del efecto gastroprotector de la administración por vía oral de 10 mg/Kg, 100 mg/Kg y 1000 mg/Kg de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* en ratas a las que se les indujo químicamente úlcera gástrica por la administración de Indometacina (primer modelo); se encontró una menor cantidad de úlceras gástricas $4,5 \pm 3.3$ y $3,1 \pm 2.0$ correspondientes a los extractos de 10 mg/Kg, 100 mg/Kg respectivamente a diferencia del grupo control que presentó un promedio de $12,3 \pm 8,5$ úlceras ($p < 0.05$). De esta manera observamos que la administración de ambas dosis del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* fueron efectivas para inhibir las lesiones gástricas provocadas por indometacina, ya que a pesar de que al grupo al que se le administró 100 mg/Kg de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* presentó un menor promedio en el número de úlceras (Figura N° 02), dicho valor no presenta diferencia significativa al grupo al que se le administró 10 mg/Kg. Por otra parte, ambos grupos mostraron una respuesta protectora sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo de ranitidina (Tabla N° 03).

Asimismo, evaluando la magnitud de las lesiones inducidas por indometacina según la escala de Lacroix & Guillaume⁽³²⁾(Tabla N° 04) se observó una menor puntuación con los grupos tratados con la administración por vía oral de 10 mg/Kg y 100 mg/Kg de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* (0.8 ± 0.42 y 0.8 ± 0.42) respectivamente, significativamente diferentes ($p < 0.05$) al grupo control (1.7 ± 0.82). Por otro lado no se manifestaron diferencias significativas entre dichos grupos y los tratados con ranitidina (0.1 ± 0.31).

Lo mismo sucede con el sistema de puntuación para úlcera gástrica inducida por indometacina según la escala de Marhuenda⁽³³⁾(Tabla N° 05). Todos los animales tratados con 10mg/kg, 100 mg/kg y 1000 mg/kg de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* presentaron una menor puntuación

promedio de 1.1 ± 0.73 , 0.8 ± 0.42 y 1.3 ± 0.48 respectivamente, con relación al grupo control (3.1 ± 1.9) existiendo diferencia significativa ($p < 0.05$).

Como se muestra en la Figura N° 04 los grupos a los que se les administró por vía oral 10 mg/Kg y 100 mg/Kg de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* son los que presentan menor puntuación de úlceras gástricas inducidas por indometacina en comparación con el grupo de 1000 mg/Kg según las escala de Lacroix & Guillaume⁽³²⁾ y Marhuenda ⁽³³⁾. El grupo al que se le administró ranitidina presenta la menor puntuación entre todos los grupos. La mayor eficacia antiulcerosa (Tabla N° 06 y Figura N° 05) la presenta el grupo tratado con ranitidina con un 95.8% de inhibición de la formación de las úlceras, mientras que entre los grupos experimentales el grupo al que se le administró por vía oral 100 mg/Kg de la solución del extracto liofilizado *Capsicum annuum L* fue quien presentó una mayor eficacia observándose un índice de protección de 66.7%, seguido por el grupo al que se administro por vía oral 10 mg/Kg de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L*, que presentó una eficacia de 60.4% ($p < 0,05$).

Como se sabe, la indometacina es un antiinflamatorio no esteroide que inhibe la síntesis de prostaglandinas y a consecuencia de esto disminuye la producción del moco gástrico que es un componente importante en el sistema de protección de la mucosa gástrica ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Mientras que, en estudios de espectrofotometría se encontraron como principales metabolitos secundarios del *Capsicum annuum L*. a la capsaicina 69%, dihidrocapsaicina 22%, nordihidrocapsaicina 7% homocapsaicina 1% y homodihidrocapsaicina 1% ⁽¹¹⁾.

En relación a los resultados obtenidos por la administración de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum L* al inhibir significativamente la formación de las úlceras gástricas inducidas por indometacina en los grupos de animales, se puede inferir que su efecto gastroprotector está relacionado directa o indirectamente a la producción de prostaglandinas, aumento de secreción de moco gástrico o modificación del mismo, ya como se sabe la

estructura del moco gástrico puede presentarse bajo 2 formas con diferentes funciones fisiológicas y por ende con variada implicación patológica ⁽³⁷⁾.

Kang y col. han demostrado que el *Capsicum* así como la capsaicina tienen un efecto protector de la formación de lesiones inducidas por etanol y aspirina en la mucosa gástrica de ratas; además la ingesta a largo plazo de ají protege a la mucosa gástrica contra el daño producido por shock hemorrágico en animales de experimentación (ratas), el cual puede ser un efecto mediado por neuronas aferentes sensibles a capsaicina ⁽³⁸⁾. Son los receptores de capsaicina (vanilloides) quienes también estarían involucrados ya que su estímulo provoca actividad antiulcerosa ⁽⁷⁾, Mozsik y col. señalaron que la capsaicina activa los receptores vanilloides expresados por un subgrupo de neuronas nociceptivas aferentes primarias, estos receptores están ligados a canales iónicos que son susceptibles a ser estimulados en la mucosa gástrica⁽³⁹⁾.

En el presente trabajo se encontró que las dosis baja y media del extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L (10mg/Kg y 100mg/Kg respectivamente) presentaron un efecto citoprotector; a diferencia de la dosis alta (1000mg/Kg), donde no encontramos un rol protector significativo, estos hallazgos también fueron observados por Szolesányi y Barthó (1981) quienes identificaron por primera vez el beneficio y el peligro de la capsaicina en úlcera péptica experimental en ratas en relación a la variación de las dosis de capsaicina. Estos autores demostraron claramente las acciones duales de la capsaicina en la úlcera péptica en ratas. La capsaicina administrada en dosis bajas era preventiva, mientras que este compuesto administrado a dosis altas agravaba la úlcera péptica ^(39,40).

Este suceso puede ser explicado ya que Jancso y col. señalaron que la capsaicina provoca sensibilización y desensibilización de cierto grupo de neuronas que inervan el tracto gastrointestinal y que estaría relacionado con el rol gastroprotector de esta sustancia. Al parecer el inadecuado funcionamiento del mecanismo de control podría predisponer a úlceras gástricas ⁽⁴⁰⁾. La capsaicina, por lo tanto, es un compuesto que actúa en el receptor vanilloide por estimulación (en bajas dosis) o desensibilización (en altas dosis),⁽³⁹⁾.

Adicionalmente Karmouty describió cambios con la administración local de capsaicina, demostrando un incremento en la concentración de mucina en el fluido bronquioalveolar y una tendencia de reducción de células caliciformes en cortes histológicos. Estos resultados sugieren que la liberación del moco, a partir de glándulas secretoras en el pulmón está inducida por el estímulo del receptor vanilloide en los pulmones ⁽⁴¹⁾.

De otro lado, se cree también que el mecanismo por el cual el *Capsicum* y la capsaicina ejercen su efecto gastroprotector podría estar relacionado con la liberación de péptido generador de calcitonina y óxido nítrico, que incrementan el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, favoreciendo la producción de moco y el efecto citoprotector ^(40,42).

Satyanarayana afirmó que la capsaicina incrementa el grosor del moco gel en el duodeno al igual que otros factores tales como las prostaglandinas, las bradiquininas y una mayor protección a la exposición al ácido ⁽⁴⁰⁾.

Paz Aliaga evaluó la calidad del moco producido por las células epiteliales de la mucosa gástrica como resultado de la ingesta oral de la Fracción II activa del rocoto arequipeño (*Capsicum pubescens* Arequipenses). Los resultados mostraron que el moco en contacto con la superficie del estómago, que está presente en dos fases, una soluble en el jugo gástrico y otra en forma de gel insoluble de 0,2 mm de espesor, sufre un incremento del 72% de su propiedad hidrofóbica especialmente su fase estudiada, con lo que aumenta su capacidad citoprotectora y de esta manera la calidad del moco gástrico; esto probablemente debido al estímulo de la síntesis de la prostaglandina E₂ (PGE₂) aumentando los niveles de estos, lo que está asociado a un incremento de la tasa de producción de uno de los fosfolípidos más importantes del moco gástrico, el dipalmitoilfosfatidilcolina, aumentando consecuentemente el espesor de la capa del gel citoprotector. Esta mayor hidrofobicidad aumenta la capacidad de defensa de la barrera presente en la mucosa gástrica y duodenal, disminuyendo la propensión a la formación de úlceras gastroduodenales ⁽⁴³⁾.

En contraste a los resultados obtenidos en el modelo de úlcera gástrica inducida por indometacina, en el modelo de ligamiento pilórico se encontró que el efecto gastroprotector fue dosis dependiente. La administración de dosis altas de la solución del extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L ejercen un mayor rol gastroprotector, conforme se muestra en los dos sistemas de valoración del úlcera gástrica utilizados (Figura N° 09) , con la escala de Lacroix & Guillaume⁽³²⁾ (Tabla N° 10) y la escala de Marhuenda (Tabla N° 11) ; el porcentaje de inhibición de la formación de úlceras gástricas presentó diferencia significativa ($p < 0.05$) en los grupos a los que se administró por vía intraduodenal 100mg/Kg y 1000 mg/Kg de la solución acuosa del extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L (79.59% y 81.63% respectivamente) comparados con el grupo control, como se observa en la Tabla N° 12 y Figura N° 10.

El efecto dependiente de la dosis podría explicarse debido a que la administración de la solución acuosa del extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L en el modelo de ligamento pilórico fue intraduodenal, a diferencia del modelo de úlcera inducida por indometacina donde la administración fue por vía oral; se puede presumir entonces que de esta manera se evita el efecto irritante local que tendría la alta concentración de *Capsicum annuum* L al entrar en contacto con la mucosa gástrica. La irritación de la piel y de las mucosas producto del contacto directo con capsaicina es bien conocido y al parecer estaría mediado por la activación de los receptores vanilloides⁽¹¹⁾.

Mozsik y col. señalan que la administración por vía oral de la solución acuosa del extracto liofilizado de capsaicina a dosis de 200, 400 y 800 µg antes de la administración de indometacina, previene, de manera dosis dependiente, el efecto ulcerogénico de la indometacina, como es inducir el incremento de las microhemorragias gástricas en sujetos saludables; debido a la inhibición de la secreción de ácido gástrico ⁽³⁹⁾.

Otros estudios han demostrado también que la administración parenteral a dosis bajas de capsaicina inhibe en ratas post ligamiento pilórico la secreción de pepsina y ácido, siendo la mayor inhibición después de la primera hora; sin

embargo en el presente estudio, no se encontró cambios significativos en el volumen de la secreción gástrica a las diferentes dosis usadas de la solución acuosa del extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L (Tabla N° 07); así como tampoco se encontró modificación en el pH gástrico (Tabla N° 08) ya que aunque el grupo tratado con *Capsicum annuum* L 1000 mg/Kg presentó un pH gástrico elevado, éste no presentó diferencia significativa en relación al grupo control, lo que sugiera que se produce un aumento en la secreción de bicarbonato, como lo han hallado otros autores⁽⁴⁰⁾.

A pesar que no se presentaron cambios en el volumen ni en el pH de la secreción gástrica, como se indicó líneas arriba; si se evidenció una disminución significativa en la incidencia de úlceras. La Tabla N° 09 y la Figura N° 08 muestran que el número de úlceras gástricas fue menor en ratas tratadas con la solución acuosa del extracto liofilizado de *Capsicum annuum* L 100 mg/kg (0.5 ± 0.70) y 1000 mg/kg (0.3 ± 0.67) comparado al grupo control (2.1 ± 1.44). Ambos grupos mencionados presentaron inclusive menor número de úlceras que el grupo tratado con ranitidina (0.7 ± 1.05), aunque no fueron estadísticamente significativas entre ellas sino con el grupo control.

Como se puede apreciar de lo anteriormente señalado, si bien es cierto existen mecanismos postulados, en la actualidad el efecto protector de la capsaicina en la mucosa gástrica humana involucra varios mecanismos los cuales todavía no han sido totalmente esclarecidos⁽⁴⁴⁾.

Por lo tanto es importante continuar con las investigaciones referentes a la utilización de los preparados a base de *Capsicum annuum* L lo que permitirá definir el mecanismo de acción del efecto gastroprotector del fruto y a la vez un mayor reconocimiento del valor de éste como recurso clínico, farmacéutico y económico ⁽¹⁹⁾.

VI. CONCLUSIONES

1. La administración oral de 10 y 100 mg/kg de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* presentó efecto gastroprotector en el modelo de úlceras gástricas inducidas químicamente con Indometacina en ratas en relación el grupo control ($p < 0.05$); al inhibir en un 60.4% y 66.7 % respectivamente la formación de las úlceras gástricas respecto al índice de ulceración del grupo control en base a las escalas de Lacroix & Guillaume y de Marhuenda.
2. La administración intraduodenal de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* no modificó el volumen gástrico ni el pH del contenido del estómago de ratas sometidas a ligamento pilórico.
3. La administración intraduodenal de 100 y 1000 mg/kg de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* presentó efecto gastroprotector en el modelo de úlceras gástricas inducidas con Ligamento pilórico en ratas con relación al grupo control ($p < 0.05$); al inhibir en un 79.59% y 81.63% respectivamente la formación de las úlceras gástricas respecto al índice de ulceración del grupo control en base a las escalas de Lacroix & Guillaume y de Marhuenda. .
4. La administración oral de 10 y 100 mg/kg de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* no presentó mayor eficacia gastroprotectora (60.4% y 66.7 % respectivamente) comparado con Ranitidina (95.8%) como fármaco estándar en el modelo de inducción de úlcera gástrica por indometacina; mientras que los grupos tratados con 100 y 1000 mg/kg de la solución acuosa del extracto liofilizado del fruto de *Capsicum annuum L* administrado vía intraduodenal presentaron una eficacia del 79.59% y 81.63% respectivamente comparado con Ranitidina como fármaco estándar (71.51 %), pero sin diferencia significativa entre ellos, en el modelo de úlceras gástricas inducidas con Ligamento pilórico en ratas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levenstein S. The Very Model of a Modern Etiology: A Biopsychosocial View of Peptic Ulcer. *Psychosom Med.* 2000; 62:176–85.
2. Yamada T. Trastornos acidopépticos y síndrome de Zollinger Ellison. En: *Manual de Gastroenterología*. México. McGraw Hill Interamericana. 2000: 322-50.
3. Sainz S, Saperas E, Pique J. Enfermedades de estómago y del duodeno. En: Farreraz R. *Medicina Interna*. 15ª ed. Barcelona. Harcourt; 2004 : 71-106.
4. Farfán G, Cabezas C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú, 1995-2000. *Rev Gastroenterol Perú.* 2002; 22(4): 310-23.
5. Villanueva J, López D, Avila F. Hemorragia digestiva alta en los andes peruanos: reporte de 115 casos observados en Huaraz. *Rev Gastroenterol Perú.* 1996; 16(2): 99-104.
6. Acción Internacional para la Salud AIS [sede web]. Lima: Publicaciones; 2000 [acceso 13 de febrero del 2007]. Precios de Medicamentos en el Perú. Disponible en: http://www.aislac.org/pdf/otras_publicaciones/6_preciosdemedicamentos.pdf.
7. Borrelli F, Izzo AA. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res.* 2000;14(8):581-91.
8. Kumar Nirmal, Vij J, Sarin S, Anand B. Do chillies influence healing of duodenal ulcer ?. *BMJ.* 1984;288(16): 1803-4.
9. Yeoh KG, Kang JY, Yap I, Guan R, Tan CC, Wee A, Teng CH. Chili protects against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in humans. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(3) :580-3.
10. Kang JY, Yeoh KG, Chia HP, Lee HP, Chia YW, Guan R, Yap I. Chili--protective factor against peptic ulcer?. *Dig Dis Sci.* 1995;40(3):576-9.
11. Final report on the safety assessment of capsicum annum extract, capsicum annum fruit extract, capsicum annum resin, capsicum

- annuum fruit powder, capsicum frutescens fruit, capsicum frutescens fruit extract, capsicum frutescens resin, and capsaicin. Int J Toxicol. 2007;26 Suppl 1:3-106.
12. Trees and shrubs of the Andes of Ecuador [sede web]. Ecuador; 2004 [acceso 13 de febrero del 2007]. De Ulloa C, Moller P. Andes Trees: clusiaceae. Disponible en: http://www.efloras.org/browse.aspx?flora_id=201&name_str=capsicum
 13. Brack A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles en el Perú. Cuzco: CBC; 1999 : 102-103.
 14. Universidad Inca de Colombia [sede web]. Bogota: Publicaciones; 2002 [acceso 13 de febrero del 2007]. Familia Solanaceae. Disponible en: <http://www.unincca.edu.co/tesis/FTWeb/Solanaceae.html>
 15. Productos Agroindustriales de Exportación (ALNICOLSA) [sede web]. Lima: Publicaciones; 2006 [acceso 13 de febrero del 2007]. Todo sobre el p  prika Capsicum annum L. Disponible en: <http://taninos.tripod.com/paprikacastellano.htm>
 16. Barua AG, Hazarika S, Pathak JS, Kalita C. Spectroscopic investigation of the seeds of chilli (Capsicum annum L.). Int J Food Sci Nutr. 2008; 59 (7-8): 671-8 .
 17. Oliveira C, Schenkel E, Gosman G, Palazzo J, Auler L, Petorvick P. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 3^a ed. Florianopolis. DA UFSC. 1999 : 455-456.
 18. Azevedo A. Plantas Medicinales en Atenci  n Primaria de la Salud OMS/OPS. 2003: 8-15.
 19. Ponce M, Navarro I, Mart  nez M. In vitro effect against Giardia of 14 plant extracts. Rev Invest Clin. 1994;46(5):343-7.
 20. Gupta R, Dixit V, Dobhal M. Hypocholesterolaemic effect of the oleoresin of Capsicum annum L. in gerbils (Meriones hurrianae Jerdon). Phytother Res. 2002;16(3):273-5.
 21. Kang JY, Alexander B, Barker F, Man WK, Williamson RC. The effect of chilli ingestion on gastrointestinal mucosal proliferation and

- azoxymethane-induced cancer in the rat. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(2):194-8.
22. Horowitz M, Wishart J, Maddox A, Russo A. The effect of chilli on gastrointestinal transit. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(1):52-6.
 23. Vasudevan K, Vembar S, Veeraraghavan K, Haranath. Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19(2):53-6.
 24. Velez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W. *Fundamentos de Medicina Gastroenterología, Hepatología-Nutrición*. 3ª ed. Medellín. 1995: 121-48.
 25. Juárez J, Dehesa M. *Úlcera Gástrica*. En: Vargas A. *Gastroenterología*. 2ª ed. México. 1998: 93-7.
 26. Lipof T, Shapiro D, Kozol R. Surgical perspectives in peptic ulcer disease and gastritis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(20): 3248-52.
 27. Dallal H, Palmer K. ABC of the upper gastrointestinal tract: Upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ*. 2001; 323: 1115-7.
 28. Gardner L, Hiatt J. *Texto Atlas de Histología*. 2ª ed. México: Mc Graw Hill. 2002: 366-78.
 29. Phillipson M, Johansson ME, Henriksnäs J, Petersson J, Gendler SJ, Sandler S, Persson AE, Hansson GC, Holm L. The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(4):G806-12.
 30. Rang H, Dales M, Ritter J, Moore P. *Farmacología*. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2004: 367-372.
 31. Flores D, Cervantes J, Munares O. *Modelos Animales de Enfermedad: Ensayos Farmacológicos in vivo*. Lima. 2005 :136-138.
 32. Lacroix P, Guillaume P. *Gastrointestinal Models. Intestinal Transit and Ulcerogenic activity in the rat*. *Current Protocols in Pharmacology*. John Wiley. 1998. Unit 5.3 :5.3.1 – 5.3.8.
 33. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo CYTED. *Manual de Técnicas de Investigación*. 1995:132-137.
 34. Pober Z. An explanation of gastric hypersecretion in the pylorus-ligated rat. *Arch Physiol Biochem*. 1999; 107(5): 376–82.

- 35.Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56 Suppl 5:33-55.
- 36.Takezono Y, Joh T, Oshima T, Suzuki H, Seno K, Yokoyama Y, Alexander JS, Itoh M. Role of prostaglandins in maintaining gastric mucus-cell permeability against acid exposure.*J Lab Clin Med.* 2004;143(1):52-8.
- 37.Taylor C, Allen A, Dettmar PW, Pearson JP. Two rheologically different gastric mucus secretions with different putative functions. *Biochim Biophys Acta.* 2004. 24;1674(2):131-8.
- 38.Kang JY, Teng CH, Wee A, Chen FC. Effect of capsaicin and chilli on ethanol induced gastric mucosal injury in the rat. *Gut.* 1995;36(5):664-9.
- 39.Mózsik G, Szolcsányi J, Dömötör A. Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology. *Inflammopharmacology.* 2007;15 (6):232-45.
- 40.Satyanarayana M. Capsaicin and Gastric Ulcers. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46:275–328.
- 41.Karmouty-Quintana H, Cannet C, Sugar R, Fozard JR, Page CP, Beckmann N. Capsaicin-induced mucus secretion in rat airways assessed in vivo and non-invasively by magnetic resonance imaging. *Br J Pharmacol.* 2007;150(8):1022-30.
- 42.Lo Y, Yang Y, Wu I, Kuo F, Liu C, Wang H, Kuo C, Wu J, Wu D. Capsaicin-induced cell death in a human gastric adenocarcinoma cell line. *World J Gastroenterol.* 2005;11(40):6254-6257.
- 43.Paz A. Incremento de la calidad del moco producido por la mucosa gástrica, debido a la acción del rocoto arequipeño (*Capsicum pubescens* arequipenses) en un modelo de úlcera experimental en ratas, como alternativa en la prevención de la gastritis crónica. *Diagnostico.* 2003; 42(3) :47-8 (Resumen).
- 44.Szolcsányi J, Barthó L. Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: an update. *J Physiol Paris.* 2001;95(1-6):181-8.

ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

MUSEO DE HISTORIA NATURAL



CONSTANCIA

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (planta completa), recibida de la Srta. Rocio Delgado Montero ha sido estudiada y clasificada como *Capsicum annuum L.* y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ASTERIDAE

ORDEN: SOLANALES

FAMILIA: SOLANACEAE

GENERO: *Capsicum*

ESPECIE: *Capsicum annuum L.*

Nombre vernacular: pucunucho
Determinada por: Mg. Joaquina Alban Castillo

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 16 de Diciembre del 2008



Mg. Joaquina Alban Castillo
JEFE

Jefe Herbario San Marcos.
Jefe Dpto. de Etnobotánica y
Botánica Económica
Col. Biólogos: 2949

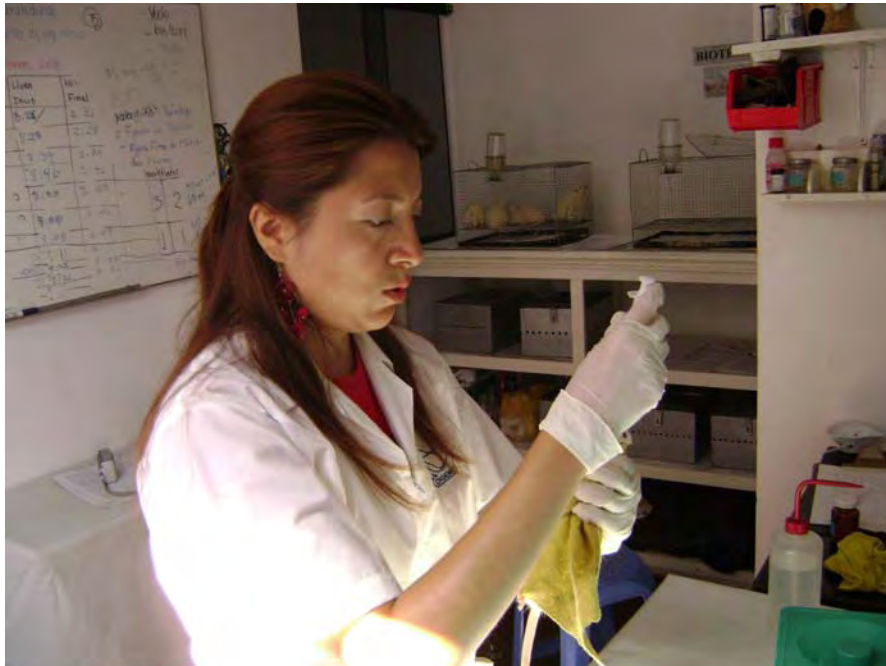


Figura Nº 11 Administración de los tratamientos vía oral



Figura Nº 12 Administración de los tratamientos vía intraduodenal



Figura N°13. Estómago de Rata – Control (Modelo Indometacina)

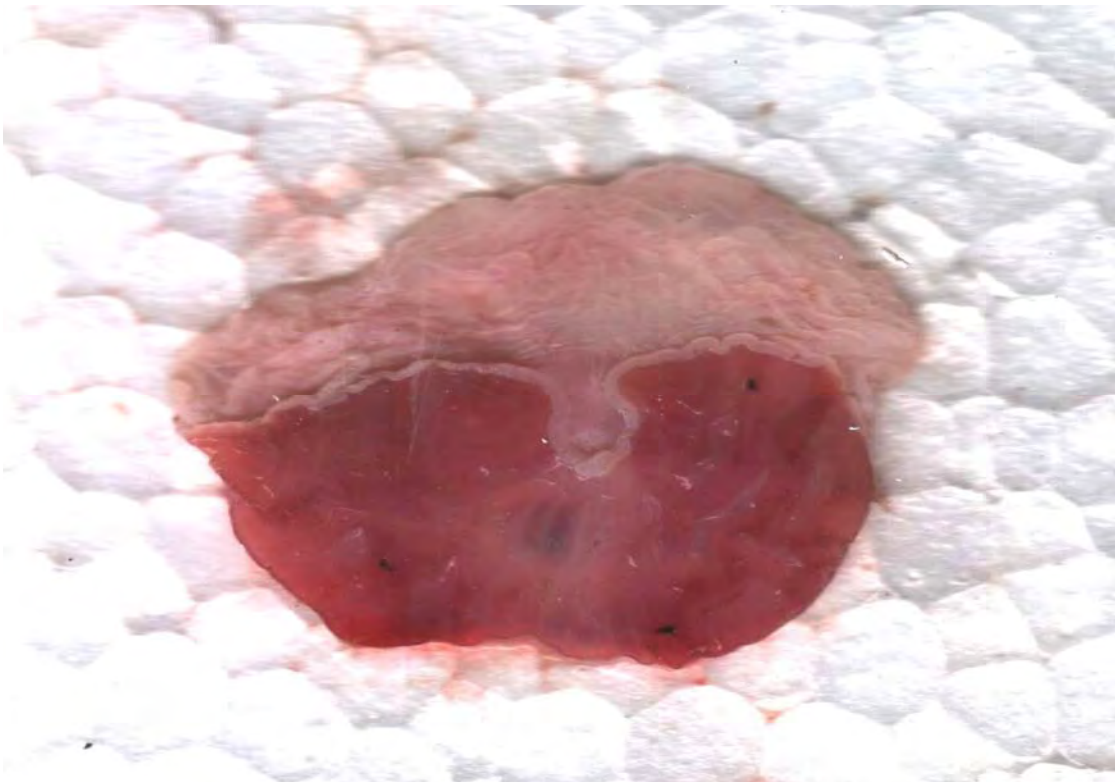


Figura N° 14. Estómago de Rata tratado con Capsicum Annuum (100mg/Kg) (Modelo Indometacina)



Figura Nº 15-Estómago de Rata- Control (Modelo Ligamento pilórico)

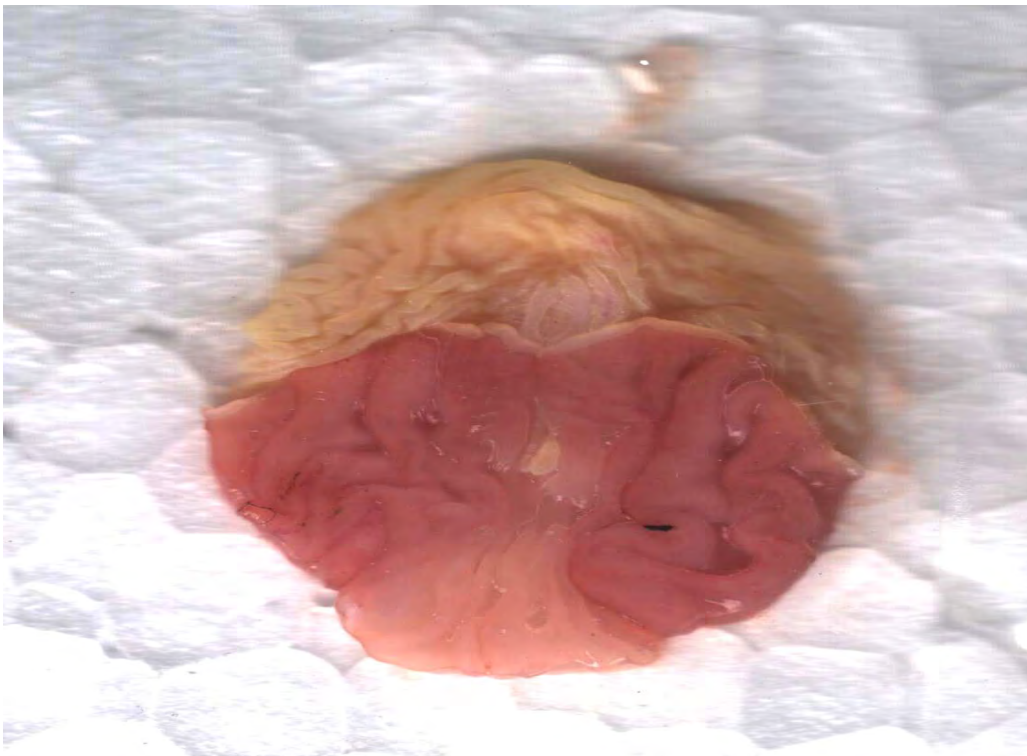


Figura Nº 16- Estómago de Rata tratado con Capsicum annum L (100mg/Kg) (Modelo Ligamento pilórico)